



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0061108

Nummer der Anmeldung

EP 82 10 2044.3

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	EP - A1 - 0 003 979 (BATTELLE- INSTITUT E.V.)		A 61 F 1/00 A 61 K 9/20 A 61 L 15/06
Y	* Ansprüche 1, 10 *	1	
A	* Ansprüche 2 bis 5, 7; Beispiele 2 bis 4; Seite 4, Zeile 6 bis Seite 5, Zeile 10 *	2,7, 9,10	
	PHILIPS TECHNISCHE RUNDSCHAU, Band 37, Nr. 9/10, 1977/78 Eindhoven J.G.J. PEELEN et al. "Gesinterter Hydroxylapatit als Biokeramik" Seiten 255 bis 257		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
Y	* Seite 256, Zeilen 20 bis 29; Bild 1 *	1	A 61 F 1/00 A 61 K 9/20 A 61 L 15/00 A 61 M 31/00
A	* Seite 256, Zeilen 29 bis 38 *	11,14	
A	DE - B2 - 2 511 122 (KULZER & CO GMBH) * Ansprüche 1, 4 *	3,8	
A	EP - A2 - 0 013 077 (INTERNATIONAL STANDARD ELECTRIC CORP.) * Ansprüche 1, 9, 11, 12 *	3,4	KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde lie- gende Theorien oder Grund- sätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen ange- führtes Dokument
			&: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	17-05-1982	BERTRAM	

## EP0061108

### Publication Title:

Bone implant of tricalcium phosphate with mikroporous and macroporous structure, process for its preparation and its use.

### Abstract:

#### Abstract of EP0061108

1. Bone implant of tricalcium phosphate ceramics having a microporous and macroporous structure, which is impregnated with at least one broad-band microbicide, characterised in that the degree of porosity is greater than 50% and the bone implant is covered with a coating which is compatible with the material and which biologically is slowly degradable, preferably consisting of a substance in the group of high-melting fats, polyglycolic acids, copolymers of polyglycolic acid and lactic acid, alkylated cellulose derivatives or high molecular weight starches and additionally contains silver ions incorporated into the crystal structure of the tricalcium phosphate. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 061 108**

**A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21)

Anmeldenummer: 82102044.3

(51)

Int. Cl.<sup>3</sup>: A 61 F 1/00

A 61 K 9/20, A 61 L 15/06

(22)

Anmeldetag: 13.03.82

(30)

Priorität: 19.03.81 DE 3110681  
02.09.81 DE 3134728

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
29.09.82 Patentblatt 82/39

(54)

Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH FR GB IT LI NL SE

(71)

Anmelder: mundipharma GmbH  
Mundipharma Strasse 2  
D-6250 Limburg (Lahn) 1(DE)

(72)

Erfinder: Eitenmüller, Jürgen, Dr. med.  
Römerstrasse 27  
D-5024 Brauweiler(DE)

(74)

Vertreter: Patentanwälte Dipl.-Ing. J. Richter Dipl.-Ing.  
F. Werdermann  
Neuer Wall 10  
D-2000 Hamburg 36(DE)

(54)

Material für Knochenimplantate, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung.

(57)

Das Material für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik weist einen Porositätsgrad von mehr als 50% auf und ist mit einem Breitbandmikrobiozid imprägniert sowie mit einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren überzogen.

EP 0 061 108 A1

Material für Knochenimplantate, Verfahren zu seiner Herstellung und  
seiner Verwendung.

Die Erfindung betrifft ein Material für Implantate, welches zu den  
verschiedensten Zwecken verwendet werden kann und sich durch ausge-  
5 zeichnete Langzeitverträglichkeit und langanhaltenden Schutz gegen  
Primär- und Sekundärinfektionen auszeichnet.

Als Material für Knochenimplantate haben sich insbesondere die völ-  
lig inerten Metalle, hochgeglühte Aluminiumoxide, aber auch Kunst-  
stoffe wie Polymethylmethacrylat und Polymethylmethacrylat-Methyl-  
10 acrylatcopolymere bewährt. Insbesondere diese organischen Polymere  
lassen sich erfolgreich mit Breitbandmikrobiziden imprägnieren und  
haben sich in der Praxis durchaus bewährt; vgl. Wahlig und Buch-  
holz, Chirurg 43, S. 441 - 445 (1972).

Besondere Beachtung haben in der letzten Zeit auch gesinterte Hydro-  
15 xylapatite bzw. Tricalciumphosphate erlangt, die je nach dem Grad  
ihrer Makroporosität und Mikroporosität mehr oder weniger gut mit  
der Knochensubstanz verwachsen bzw. sogar vom Knochen resorbiert  
werden; vgl. Peelen, Reijda und de Groot, Ceramurgia Internatio-  
nal, Vol. 4, N. 2, 1978, Seite 71 sowie de Groot, Biomaterials  
20 1980, Vol. 1, Seite 47. Mit zunehmender Porosität wächst auch die  
Abbaubarkeit dieses Materials, jedoch sinkt in gleichem Maße die  
mechanische Stabilität.

Es ist auch schon vorgeschlagen worden, aus einem Matrixmaterial aus resorbierbaren gesinterten Calciumphosphaten, die aus Calciumoxid und  $P_2O_5$  in einem Mengenverhältnis von 5:1 und 2:1 zusammengesetzt sind und einem Antibiotikum, ein Depot gesteuerter Pharmakaabgabekinetik herzustellen. Für die praktische Applikation wurde weiter vorgeschlagen, die so erhaltenen Pulver mit Hilfsstoffen zu überziehen oder mikrozuverkapseln. Diese Materialien haben aber bisher keinen Eingang in die Praxis gefunden.

Ein großer Nachteil aller bisherigen Materialien für Knochenimplantate besteht darin, daß ein relativ hoher Prozentsatz früher oder später zu Infektionen führt, die meistens sogar als Mißerfolge der Implantation anzusprechen sind.

Das Imprägnieren der Materialien für Knochenimplantate mit Breitbandmikrobiziden, insbesondere mit geeigneten Antibiotika, führt stets nur für eine gewisse Zeit zum Erfolg, da danach die vorhandenen und freigegebenen Mengen des Wirkstoffes so stark absinken, daß sie keine Wirkung mehr entfalten können. Restinfektionsherde oder spätere Sekundärinfektionen über den Blutkreislauf können dann an den Nahtstellen zwischen Implantat und Knochen zu Infektionen und Entzündungen führen, die meist den Erfolg der Implantation völlig in Frage stellen. Auch bei Verwendung von Kugelschalen organischer Polymere, welche erhebliche Mengen Antibiotika enthalten, müssen diese nach einiger Zeit operativ entfernt werden, was mit einem nicht unerheblichen Risiko der Komplikation und Reinfektion verbunden ist.

Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen. Die Erfindung löst die Aufgabe, die Langzeitverträglichkeit von Knochenimplantaten zu verbessern und die Wahrscheinlichkeit von früher oder später auftretenden Komplikationen erheblich zu verhindern. Sie hat sich weiterhin die Aufgabe gestellt, die Anwendungsmöglichkeiten bisher bekannter Materialien zu verbreitern und ihre Eigenschaften zu optimieren. Weiterhin hat sich die Erfindung die Aufgabe ge-

stellt, ein Material zur Verfügung zu stellen, welches in osteomyelitische Knochenhöhlen oder drittgradig offene Frakturen zur Prophylaxe der Osteomyelitis eingebracht werden kann.

5 Zur Lösung dieser Aufgabe sieht die Erfindung ein Material für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobizid imprägniert ist, vor, bei dem die Tricalciumphosphatkeramik einen Porositätsgrad von mehr als 50% aufweist und mit einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Überzug überzogen  
10 ist.

Als Überzugsmaterial besonders geeignet sind hochschmelzende Fette, Polyglykolsäuren, Polyglykolsäure-Milchsäurecopolymere, alkylierte Zellosederivate, wie Äthylzellulose und Methylzellulose oder hochmolekulare Stärken.

15 Während bei der Verformung des Tricalciumphosphatpulvers mit Wasser und Wasserstoffperoxid im Schlickergußverfahren Porositäten bis zu maximal 50% erhalten werden, entstehen aus demselben Material beim Granulieren Tricalciumphosphatkeramiken mit Porositäten von mehr als 50%. Bereits ohne Zusatz von  $H_2O_2$  werden 60% Porosität erhalten.  
20 ten. Durch Zusatz von  $H_2O_2$  kann diese Porosität ohne weiteres auf 65, 70 oder 75% gesteigert werden. Besonders bewährt hat sich das Tellergranuliertverfahren, bei dem Pulver und Wasser gleichzeitig auf einen rotierenden Teller aufgebracht werden. Das Brennen erfolgt bei Temperaturen von  $950 - 1400^{\circ}C$ , vorzugsweise bei  $1100^{\circ}C$   
25 bis  $1250^{\circ}C$ . Optimale Ergebnisse werden bei  $1180^{\circ}C$  erzielt, wobei 6 Std. Anheizzeit und 24 Std. Abkühlen eingehalten werden.

Als Breitbandmikrobizide kommen all die Wirkstoffe in Frage, die ausreichend wirksam, haltbar und von einer porösen Tricalciumphosphatkeramik resorbierbar sind, zum Beispiel PVP-Jod (Beta-  
30 isodona <sup>®</sup>), Phosphomycin (Fosfocin <sup>®</sup>), Flucloxacillin (Staphylex <sup>®</sup>), Aminoglycoside (Certomycin <sup>®</sup>). Das Antibiotikum bzw. Mikrobizid wird man in Abhängigkeit von der jeweiligen

Resistenzlage gewählt werden. Sofern der betreffende Erreger bereits erkannt und auf Resistenzen überprüft ist, wird ein gegen diesen Erreger wirksames Antibiotikum gewählt werden. Bei sehr resistenten Keimen, wird mit Sicherheit ein Breitbandmikrobizid, wie PVP-Jod, angewandt werden. Bei der Osteomyelitis ist der Haupterreger Staphylokokkus aureus, von dem es bereits mehrere resistente Stämme gibt.

Es hat sich somit gezeigt, daß eine Tricalciumphosphatkeramik mit einer Porosität von über 50% und einem gewebeverträglichen, biologisch langsamer abbaubaren Überzug geeignet ist, die Langzeitverträglichkeit von Knochenimplantaten zu verbessern.

Das erfindungsgemäße Material ist ausgezeichnet geeignet für Knochenimplantate bei infizierten und nicht infizierten Knochen. Zusätzlich kann es auch dazu verwendet werden, herkömmliche und mechanisch sehr stark strapazierfähige Endoprothesen mit dem erfindungsgemäßen Material fest zu überziehen und hierdurch die hohe mechanische Stabilität eines Metallkerns mit der guten Langzeitverträglichkeit des erfindungsgemäßen Materials zu kombinieren.

Bei der Behandlung von osteomyelitischen Knochenhöhlen oder drittgradig offenen Frakturen wird chirurgisch alles nekrotische Material ausgeräumt und dann eine Plombe aus dem erfindungsgemäßen Material eingebracht. Diese Plombe führt erstens zur Ausheilung der Infektion, wobei ein lokal hoher Antibiotikaspiegel erreicht wird. Zweitens dient die Keramik zugleich als Knochenersatzmaterial, welches in den neu gebildeten Knochen umgewandelt wird. Eine weitere Operation, z.B. eine Spongiosaplastik ist nicht erforderlich. Im Tierversuch war das Keramikmaterial nach 8-10 Wochen vollständig resorbiert und durch Knochen ersetzt.

Des weiteren sieht die Erfindung ein Material für Kunststoffimplantate, insbesondere aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, vor, welches ggf. mit einem Breitbandmikrobizid imprägniert ist, welches zusätzlich eine Silberverbindung enthält.

Die oligodynamische antibakterielle Wirkung von metallischem Silber und Silbersalzen ist seit alters her bekannt, obwohl der genaue Mechanismus der Wirksamkeit bis heute nicht oder nur unvollständig aufgeklärt ist. Man hat auch schon Implantate aus metallischem Silber verwendet, die sich jedoch wegen der mangelnden mechanischen Festigkeit des Silbers nicht ausreichend bewährt haben und heute kaum noch zur Anwendung kommen. Die vorliegende Erfindung kombiniert erstmals die Vorteile bekannter Materialien für Knochenimplantate mit der oligodynamischen antibakteriellen Wirkung von Silber und Silbersalzen, wobei diese erfindungsgemäß langfristig zur Wirkung kommt und daher insbesondere zur Vermeidung von Spätkomplikationen geeignet ist. Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Zusatzes von Silbersalzen ist die geringe Toxizität, die im Gegensatz zu anderen toxischen Schwermetallen keine Sekundärschäden erwarten läßt.

Bei der Verwendung von organischen Polymeren wie Polymethylmethacrylat oder Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren können diese in üblicher Weise zusätzlich mit einem Breitbandmikrobiozid, beispielsweise einem geeigneten Antibiotikum wie Gentamycin imprägniert sein. Nachdem die Wirkung dieses Antibiotikums abklingt, bleibt jedoch die langfristige antimikrobielle Wirkung des Silbers erhalten. Diese Materialien können daher ohne Komplikationen länger oder sogar permanent im Knochen bleiben. Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Zusatzes von Silbersalzen zu diesen organischen Polymeren ist die gute Erkennbarkeit im Röntgenbild, so daß es nicht mehr erforderlich ist, zusätzlich ein Röntgenkontrastmittel, wie Zirkoniumdioxid, zuzugeben. Im Gegensatz zum Zirkoniumoxid führt der Zusatz eines Silbersalzes, wie Silbersulfat, zu keiner merklichen Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften der Polymere. Ein derartiges Material ist deshalb ausgezeichnet geeignet, als schnellhärtender Kunststoff Endoprothesen einzuzementieren.

Bei Verwendung von Tricalciumphosphat führt der erfindungsgemäße Zusatz von Silberverbindungen zu einer Reihe überraschen-



der, äußerst wertvoller Vorteile. So wird beispielsweise durch die langsame Durchdringung und Resorption dieses knochenähnlichen Materials auch über längere Zeit immer wieder neues Silber freigesetzt, so daß gerade die kritische Nahtstelle zwischen Implantat und Knochen stets mit einer ausreichenden Konzentration an desinfizierendem Silber ausgestattet ist. Weiterhin wurde festgestellt, daß Tricalciumphosphat beim Verschmelzen mit Silberphosphat trotz Beibehaltung seiner steuerbar einstellbaren Mikroporosität und Makroporosität mechanisch wesentlich widerstandsfähiger wird und daher auch dort in mikroporöser Form eingesetzt werden kann, wo bisher aus mechanischen Gründen nur wesentlich höher gebrannte und daher nicht mehr mikroporös resorbierbare Tricalciumphosphate eingesetzt werden konnten.

Als Silberverbindungen kommen prinzipiell alle unter den Reaktionsbedingungen brauchbaren Silbersalze in Frage, insbesondere Silberchlorid, Silbersulfat und Silberphosphat. In Fällen, wo die Farbe des Materials unerheblich ist, können prinzipiell auch Silberoxid und Silberpulver zur Anwendung kommen. In den Fällen, in denen das Material bei hohen Temperaturen gebrannt wird, kann das Silber selbstverständlich auch in Form von Silbernitrat oder Silberacetat zugefügt werden. Es ist anzunehmen, daß diese Silbersalze während des Brennvorganges sich zersetzen und die Silberkationen mehr oder weniger gleichmäßig in das Kristallgitter des Tricalciumphosphats mit eingebaut werden.

Insbesondere bei Verwendung von Silberphosphat findet dieser Einbau ohne große weitere Störungen des Kristallaufbaus statt. Trotzdem führt der Einbau von Silberkationen anstelle von Calciumkationen im Phosphatgitter zu einer derartigen Veränderung, daß die erhaltenen Produkte auch im porösen Zustand mechanisch wesentlich fester und widerstandsfähiger sind als silberfreie Tricalciumphosphate. An dieser Stelle sei erwähnt, daß Tricalciumphosphate im Sinne dieser Erfindung all die Produkte sind, bei denen das stöchiometrische Verhältnis zwischen Calciumoxid und  $P_2O_5$  etwa 3:1

ist. Abweichungen nach unten und nach oben führen ebenfalls noch zu physiologisch verträglichen, mechanisch brauchbaren und vom Körper resorbierbaren Produkten.

Die erfindungsgemäßen Materialien für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik werden vorzugsweise aus einem entsprechenden Tricalciumphosphatpulver, einem Silbersalz und üblichen Zusätzen zur Steuerung der Mikro- und Makroporosität homogen vermischt und dann verformt. Zu den üblichen Zusätzen der Steuerung der Porosität gehören Wasser oder auch Wasserstoffperoxid. Vorzugsweise werden hier Mengen von 1 bis 3% dem Pulver beigemischt, wodurch es zur Ausbildung der größeren und kleineren Poren kommt. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird dieses Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen granuliert. Besonders bewährt hat sich ein Tellergranuliergerät, mit welchem zum Brennen geeignete ausreichend stabile und dennoch lockere Granulen herstellen lassen. Prinzipiell sind aber auch andere Granulationsverfahren wie Wirbelschichtgranulationsverfahren erfindungsgemäß einsetzbar.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden das Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen nach dem Schlicker-  
gußverfahren verformt. Nach der Verformung wird in an sich bekannter Weise gebrannt, wobei Temperaturen zwischen  $950^{\circ}\text{C}$  und  $1400^{\circ}\text{C}$  in Frage kommen. Insbesondere, wenn man jedoch hochresorbierbare, mikroporöse Materialien erhalten will, darf die Brenntemperatur  $1100^{\circ}\text{C}$  nicht wesentlich überschreiten. Bei Verwendung von Silberphosphat, insbesondere in Mengen von bis 50 Gewichtsteilen, erhält man bei  $1100^{\circ}\text{C}$  bereits mechanisch außerordentlich stabile und dennoch mikroporöse und leicht resorbierbare Materialien.

In analoger Weise wie bei den polymeren Kunststoffen lassen sich die geformten und gebrannten Tricalciumphosphatkeramiken zusätzlich mit einem Breitbandmikrobiozid, oder einem geeigneten Antibiotikum imprägnieren. Um die Depotwirkung dieses Breitbandmikro-

biozids zu verbessern, kann man gewünschtenfalls die fertigen Körper ein- oder mehrfach mit einem oder mehreren gewebeverträglichen, biologisch abbaubaren Polymerüberzügen versehen, wodurch sich die Freigabe des Mikrobiozids verlangsamt. Für diese Überzüge kommen

5 prinzipiell Überzüge aus polymeren Dextranen oder auch verträglichen Cellulosederivaten, Polyvinylpyrrolidon und Polyglykolsäure in Frage.

Der Zusatz eines Breitbandmikrobiozids, insbesondere eines Antibiotikums ist stets dann zu empfehlen, wenn es sich bereits um

10 infizierte Knochen handelt. Jedoch auch bei Knochenimplantaten, die noch nicht infiziert sind, empfiehlt sich dieser Zusatz als vorbeugende Maßnahme.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht darin, herkömmliche und mechanisch sehr stark strapazierfähige

15 Endoprothesen mit dem erfindungsgemäßen Material fest zu überziehen und hierdurch die hohe mechanische Stabilität eines Metallkerns mit der guten Langzeitverträglichkeit des erfindungsgemäßen Materials zu kombinieren.

In den nachfolgenden Beispielen sind einige Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Materials sowie die Verfahren zu seiner

20 Herstellung näher erläutert.

#### Beispiel 1

Handelsübliches Tricalciumphosphat (Best.-Nr. 2143 Merck) mit einer Korngröße von etwa 1 bis 2  $\mu$  wird durch Zusatz von Wasser

25 oder 1 bis 3%igen wäßrigen Wasserstoffperoxidlösungen auf einem Tellergranuliergerät granuliert. Das verwendete Tellergranuliergerät hatte einen Tellerdurchmesser von 35 cm, einen Tellerrand von 7 cm, eine Neigung der Achse von 45°, eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 45 Umdrehungen pro Minute und einen Material-

30 durchsatz von ca. 2 kg pro Stunde. Die Flüssigkeitsbeimengung beträgt ca. 30 Gew.-% des Pulvermaterials. Es werden etwa 500 g

des Pulvers vorab durch einen gerührten Schütteltrichter mit etwa der doppelten Menge Flüssigkeit versehen, wobei die Flüssigkeit über eine Sprühpistole aufgegeben wird. Bereits nach einigen Minuten bildet sich das erste brauchbare Granulat. Es wird anschließend kontinuierlich weiter Pulver und Flüssigkeit aufgegeben und kontinuierlich Granulat entnommen. Sofern ein kleineres Granulat gewünscht wird, können die Granula bei beliebiger Größe mit einem Löffel aus dem fließenden Verfahren herausgenommen werden. Bei Verwendung von Wasser mit Zimmertemperatur erhält man ein Granulat mit einer Porosität von etwa 60%. Durch Zusatz von  $H_2O_2$  wird die Porosität gesteigert. Die so erhaltenen Granula sind stabil genug, durch Sieben in Fraktionen verschiedener Größe aufgetrennt zu werden. Zu feinkörnige Granulate können erneut dem Granulierungsprozeß zugeführt werden. Zu große Korngrößen können nach entsprechender Zerkleinerung in das Granulierungsverfahren zurückgeführt werden.

Die fertigen Granulate werden anschließend gebrannt. Hierbei sind Temperaturen von  $950^{\circ}C$  bis  $1400^{\circ}C$  geeignet. Die besten Ergebnisse werden erhalten, wenn die Granulate bei etwa  $1180^{\circ}C$  eine Stunde gebrannt werden. Man heizt 6 Stunden auf und kühlt 24 Stunden ab. Solche Granulate sind mechanisch ausreichend fest, gut resorbierbar und geeignet, ausreichende Mengen eines Mikrobiozids oder Antibiotikums aufzunehmen.

Das so gewonnene Granulat wird im Wirbelstromverfahren mit einer Lösung von PVP-Jod besprüht und mit warmer Luft (ca.  $50^{\circ}C$ ) getrocknet. Bei einer Porosität von ca. 50% kann ein Gehalt an Antibiotikumtrockensubstanz bis zu 30% des Keramikausgangsgewichtes erreicht werden. Analoge Ergebnisse werden mit anderen Antibiotika, wie Phosphonycin, Flucloxacillin und dem Aminoglycosid Certomycin<sup>®</sup> erzielt.

Ein mit einem Antibiotikum imprägniertes Granulat wird dragiert mit Polyglykolsäure gelöst in Hexafluorazeton oder Hexafluorpropanol, wobei gegebenenfalls noch etwas Kresol zugegeben wird

und auf mindestens 55°C erwärmt wird. Man sprüht die Lösung mit auf 80 - 90°C vorgewärmter Luft auf das Granulat. Die Polyglykolsäure fällt durch Abkühlung und Verdunstung des Lösungsmittels als Oberzug aus.

- 5 Die so erhaltenen granulierten und imprägnierten Granulate sind für den Chirurgen leicht handhabbar. Als Antibiotikum wird jeweils dasjenige ausgesucht, welches aufgrund der vorher geprüften Resistenzlage optimal erscheint. Wegen der Resorbierbarkeit des Keramikmaterials muß dieses Material nicht später wieder entfernt werden. Es weist sofortige, mittelfristige und langfristige antiinfektiöse Eigenschaften auf. Es ist geeignet, auch bei zweit- und drittgradig offenen Fraktionen die durchgeführte Osteosynthese durch Applikation dieses Granulats zu unterstützen und vor drohenden Infektionen und posttraumatischer Osteomyelitis zu schützen.
- 10
- 15 Es ist kein Sekundäreingriff erforderlich und es ist nicht erforderlich, an einem anderen Ort körpereigenes Knochenmaterial zu entnehmen.

#### Beispiel 2

- Ein mit einem Antibiotikum imprägniertes Granulat gemäß Beispiel 1 wird dragiert mit heißem, hochschmelzendem Fett (Dynasan 118 der Dynamit Nobel) mit einem Schmelzpunkt zwischen 69 und 71°C. Dieses Fett wird auf 80°C erwärmt und luftfrei mit einer Sprühpistole aus nächster Nähe auf das Granulat aufgesprüht, wobei sich eine Düse mit einem Durchlaß von 0,6 mm besonders bewährt hat.
- 20
- 25 Es wird kontinuierlich aufgesprüht, damit immer frisch aufgesprühtes Fett auf der Oberfläche des Granulats liegt, da andernfalls ein gewisser Abrieb und Staubbildung auftreten können.

- Das Material gemäß Beispiel 1 und Beispiel 2 hat bei operierten Hunden zu hervorragenden Ergebnissen geführt. Besonders bewährt hat sich auch das Einsetzen von Plomben, die aus einem Gemisch mehrerer dragierter Granulate hergestellt werden. Bedingt durch
- 30

unterschiedliche Dicke des Überzuges wird offensichtlich der Wirkstoff noch gleichmäßiger freigesetzt, so daß über einen längeren Zeitraum ein ausreichender Wirkspiegel des Wirkstoffes aufrecht erhalten wird.

5 Beispiel 3

Handelsübliches Tricalciumphosphat mit einer Korngröße von etwa 1 bis 2  $\mu$  wird durch Zusatz von Wasser oder 1 bis 3%igen wäßrigen Wasserstoffperoxidlösungen auf einem Tellergranuliergerät granuliert. Das verwendete Tellergranuliergerät hatte einen Tellerdurchmesser von 35 cm, einen Tellerrand von 7 cm, eine Neigung der Achse von  $45^{\circ}$ , eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 45 Umdrehungen pro Minute und einen Materialdurchsatz von ca. 2 kg pro Stunde. Die Flüssigkeitsbeimengung beträgt ca. 30 Gew.-% des Pulvermaterials. Es werden etwa 500 g des Pulvers vorab durch einen gerührten Schütteltrichter mit etwa der doppelten Menge Flüssigkeit versehen, wobei die Flüssigkeit über eine Sprühpistole aufgegeben wird. Bereits nach einigen Minuten bildet sich das erste brauchbare Granulat. Es wird anschließend kontinuierlich weiter Pulver und Flüssigkeit aufgegeben und kontinuierlich Granulat entnommen. Sofern ein kleineres Granulat gewünscht wird, können die Granula bei beliebiger Größe mit einem Löffel aus dem fließenden Verfahren herausgenommen werden. Bei Verwendung von Wasser mit Zimmertemperatur erhält man ein Granulat mit einer Porosität von etwa 60%. Durch Zusatz von  $H_2O_2$  wird die Porosität gesteigert. Zur Herstellung von Granulaten mit einem Gehalt an Silbersalzen wird das entsprechende Silbersalz dem Ausgangsmaterial zugesetzt und homogen vermischt.

Die so erhaltenen Granula sind stabil genug, durch Sieben in Fraktionen verschiedener Größe aufgetrennt zu werden. Zu feinkörnige Granulate können erneut dem Granulierprozeß zugeführt werden. Zu große Korngrößen können nach entsprechender Zerkleinerung in das Granulierverfahren zurückgeführt werden. Der Zusatz verschie-

dener Mengen verschiedener Silbersalze hat praktisch keinen Einfluß auf das Granuliertverfahren und die Eigenschaften der Granulate.

- Die fertigen Granulate werden anschließend gebrannt. Hierbei sind
- 5 Temperaturen von 950 bis 1400°C geeignet. Die besten Ergebnisse werden erhalten, wenn die Granulate bei etwa 1100°C eine Stunde gebrannt werden. Solche Granulate sind mechanisch ausreichend fest, gut resorbierbar und geeignet, ausreichende Mengen eines
- 10 Mikrobiozids oder Antibiotikums aufzunehmen. Insbesondere bei Zusatz von Silberphosphat in Mengen von 10 bis 50 Gewichtsteilen Silberphosphat sind mechanisch wesentlich stabiler als silberfreie Granulate und Granulate mit geringem Silbergehalt. Die mechanische Stabilität hat keinen merklichen Einfluß auf die Resorbierbarkeit und Porosität.

15 Beispiel 4

- Ein gemäß Beispiel 3 gewonnenes Granulat wird im Wirbelstromverfahren mit einer Lösung von Gentamycin besprüht und mit warmer
- Luft (ca. 50°C) getrocknet. Bei einer Porosität von ca. 50% kann
- 20 ein Gehalt an Antibiotikumtrockensubstanz bis zu 30% des Keramikausgangsgewichtes erreicht werden. Analoge Ergebnisse werden mit anderen Antibiotika erzielt.

Beispiel 5

- Ein gemäß Beispiel 4 hergestelltes, mit einem Antibiotikum imprägniertes Granulat wird dragiert mit einer 5%igen wäßrigen Lösung
- 25 von Polyvinylpyrrolidon, Molekulargewicht 70 000. Analoge Ergebnisse werden erzielt mit einer 3%igen wäßrigen Lösung von Dextran, Molekulargewicht größer als 100 000 und Polyglykolsäure gelöst in Hexafluorazeton oder Hexafluorisopropanol. Die so erhaltenen
- granulierten und imprägnierten Granulate sind für den Chirurgen
- 30 leicht handhabbar. Als Antibiotikum wird jeweils dasjenige ausgewählt, welches aufgrund der vorher geprüften Resistenzlage opti-

mal erscheint. Wegen der Resorbierbarkeit des Keramikmaterials muß dieses Material nicht später wieder entfernt werden. Es weist sofortige, mittelfristige und langfristige antiinfektiöse Eigenschaften auf. Es ist geeignet, auch bei zweit- und drittgradig  
5 offenen Frakturen die durchgeführte Osteosynthese durch Applikation dieses Granulats zu unterstützen und vor drohenden Infektionen und posttraumatischer Osteomyelitis zu schützen. Es ist kein Sekundäreingriff erforderlich und es ist nicht erforderlich, an einem anderen Ort körpereigenes Knochenmaterial zu entnehmen.

10 Beispiel 6

33,8 g eines handelsüblichen Methylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren werden mit 3 g Silbersulfat und 2 g eines kleinmolekularen Antibiotikums gemischt. Diese Pulvermischung wird am Operations-  
15 tisch mit 18,4 g Methylmethacrylatmonomeren versetzt und ergibt so einen Knochenzement ausreichender Festigkeit. Aufgrund der Silbersulfatmischung ergibt dieser Zement einen deutlichen Röntgenschat-  
20 ten. Er ist außerdem antiinfektiös wirksam. Während die Antibiotikawirkung bereits nach Wochen und Monaten abklingt, ist durch den Zusatz des Silbersulfates eine jahrelange antiinfektiöse Wirkung an der Oberfläche des Knochenzementes zu erwarten. Die befürchtete hämatogene Keimbesiedlung und somit Lockerung des Implantates tritt somit nicht auf. Analoge Ergebnisse erhält man bei Variation des Gehaltes an Silbersalz und Antibiotikum. Bei zu hoher Dosierung  
25 der Zusätze ist jedoch zu befürchten, daß das ausgehärtete Polymer einen Teil seiner mechanischen Stabilität verliert.



# Patentansprüche

1. Material für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobiozid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Tricalciumphosphatkeramik einen Porositätsgrad von mehr als 50% aufweist und mit mindestens einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Überzug überzogen ist.
2. Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug aus mindestens einem Material besteht aus der Gruppe der hochschmelzenden Fette, Polyglykolsäuren, Polyglykolsäure-Milchsäurecopolymere, alkylierten Zellulosederivate oder hochmolekularen Stärken.
3. Material für Knochenimplantate, insbesondere aus Polymethylmethacrylat, Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren oder Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobiozid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich eine Silberverbindung enthält.
4. Material nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Silberverbindung als Silbersalz homogen verteilt vorliegt oder in die Kristallstruktur des Tricalciumphosphats eingebaut ist.
5. Material nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem bei ca. zwischen 950 und 1400°C gebranntem Gemisch aus 50 bis 90,5 Gewichtsteilen Tricalciumphosphat und 0,5 bis 50 Gewichtsteilen Silberphosphat besteht.
6. Material nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es aus 70 bis 90 Gewichtsteilen Polymethylmethacrylat oder einem Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymer und 1 bis 30 Gewichtsteilen eines Silbersalzes besteht und mit einem niedermolekularen Antibiotikum getränkt ist.

7. Material nach Anspruch 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das geformte Material mit einem oder mehreren gewebeverträglichen, biologisch abbaubaren Polymerüberzügen versehen ist, welche die Freigabe des Mikrobiozids verlangsamen.
- 5 8. Material nach Anspruch 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es aus Polymethylmethacrylat, Polymethylmethacrylat-Methylacrylat-copolymeren besteht.
9. Verfahren zur Herstellung eines Materials für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser  
10 Struktur, welches mit mindestens einem Breitbandmikrobiozid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß man Tricalciumphosphatpulver mit Wasser und gegebenenfalls Zusätzen zur Steuerung der Mikroporösität und Makroporösität granuliert und bei Temperaturen zwischen 950 und 1400°C, vorzugsweise  
15 um 1180°C brennt, nach dem Abkühlen mit mindestens einem Mikrobiozid tränkt und anschließend mit mindestens einem Überzug aus einem gewebeverträglichen, biologisch langsam abbaubaren Material überzieht.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das  
20 Überzugsmaterial mindestens eine Substanz aus der Gruppe der hochschmelzenden Fette, der Polyglykolsäuren, Polyglykolsäure-Milchsäurecopolymeren oder alkylierten Zellulosederivaten oder hochmolekularen Stärken enthält.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet,  
25 daß als Zusatz zur Steuerung der Mikroporösität und Makroporösität Wasserstoffperoxid verwendet wird.
12. Verfahren zur Herstellung eines Materials für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches ggf. mit einem Mikrobiozid  
30 imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß man das Tri-

calciumphosphatpulver vor dem Verformen mit einem Silbersalz und den Zusätzen zur Steuerung der Mikroporösität und Makroporösität homogen vermischt und dann in an sich bekannter Weise brennt.

- 5 13. Verfahren zur Herstellung eines Materials nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man das Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen granuliert und bei Temperaturen zwischen 950 und 1400°C, vorzugsweise um 1100°C brennt.
- 10 14. Verfahren zur Herstellung eines Materials nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man das Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen im Schlickerguß verformt und bei Temperaturen zwischen 950 und 1400°C, vorzugsweise um 1100°C brennt.
- 15 15. Verfahren zur Herstellung eines Materials nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aus 50 bis 99,5 Gewichtsteilen Tricalciumphosphat und 0,5 bis 50 Gewichtsteilen Silberphosphat verwendet.
- 20 16. Verwendung eines Materials nach Anspruch 1 oder 2 als Überzug auf hochbelastbaren Endoprothesen.
17. Verwendung eines Materials nach Anspruch 3 bis 8 als Überzug auf hochbelastbaren Endoprothesen.